

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51 Int. Cl. ³ = Int. Cl. ²

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



A 61 L 15/44

A 61 L 15/06

Int. Cl. ²

2) 1999/1153 DE

DE 21 35 533 B 2

11

21

22

43

44

Auslegeschrift 21 35 533

Aktenzeichen: P 21 35 533.9-41

Anmeldetag: 15. 7. 71

Offenlegungstag: 1. 2. 73

Bekanntmachungstag: 4. 6. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Haftverband mit Reservoirschicht zur Aufnahme von systemisch wirksamen Arzneimitteln

71

Anmelder:

Alza Corp., Palo Alto, Calif. (V.St.A.)

74

Vertreter:

Wiegand, E., Dr.; Niemann, W., Dipl.-Ing.; Kohler, M., Dipl.-Chem. Dr.; Gernhardt, C., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München u. 2000 Hamburg

72

Erfinder:

Zaffaroni, Alejandro, Atherton, Calif. (V.St.A.)

56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften: ²

DE-OS 20 55 019

DE-OS 20 06 696

DE-OS 20 04 872

DE-OS 19 40 105

US 32 79 996

Verfahrenstechnik, 4, 1970, Nr. 9, S. 395ff.

Firmenschrift der National Cash Register

Company, Dayton, Ohio (V.St.A.):

Encapsulation Pharmaceuticals, 1966, 45409

DE 21 35 533 B 2

Patentansprüche:

1. Haftverband mit einem Trägereil, mit einer Reservoirschicht zur Aufnahme von systemisch wirksamen Arzneimitteln und mit einer druckempfindlichen Klebemittelschicht, dadurch gekennzeichnet, daß eine diskrete Reservoirschicht (12), die das Arzneimittel enthält und von einem die Freigabegeschwindigkeit des Arzneimittels steuernden und für dieses durchlässigen Material umgrenzt ist, zwischen dem Trägereil (11) und der Klebemittelschicht (14) angeordnet ist, und daß zwischen der Reservoirschicht (12) und der Klebemittelschicht (14) eine Membran (16) angeordnet ist, durch welche das Arzneimittel diffundieren kann und über deren Dicke und Zusammensetzung die Freigabe des Arzneimittels gesteuert ist.

2. Haftverband mit einem Trägereil, mit einer Reservoirschicht zur Aufnahme von systemisch wirksamen Arzneimitteln und mit einer druckempfindlichen Klebemittelschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

1. eine diskrete Reservoirschicht zwischen dem Trägereil und der Klebemittelschicht angeordnet ist, wobei die Reservoirschicht aus einem Material besteht, in welchem das Arzneimittel verteilt ist und durch welches es diffundieren kann, und daß

2. zwischen der Reservoirschicht und der Klebemittelschicht eine Membran angeordnet ist, durch welche das Arzneimittel diffundieren kann und über deren Dicke und Zusammensetzung die Freigabe des Arzneimittels gesteuert ist.

3. Haftverband nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Material für die Reservoirschicht bzw. für die Membran aus Silicon-Kautschuk oder hydrophilen Polymerisaten von Monoestern von Olefinsäuren besteht.

4. Haftverband nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in der Reservoirschicht mikroverkapselt verteilt oder gelöst ist.

Die Erfindung bezieht sich auf einen Haftverband zur Verwendung bei kontinuierlicher Verabreichung von systemisch wirksamen Arzneimitteln.

Bei der Arzneimitteltherapie ist es wesentlich, daß während einer gewissen Zeitdauer (Stunden, Tagen, Monaten) eine bestimmte (gleichmäßige, veränderliche oder modulierte) Arzneimittelmenge im Blut umläuft. Viele Arzneimittel, beispielsweise steroide Hormone, werden in verhältnismäßig kurzer Zeit absorbiert und wirken nicht lange infolge schneller Umwandlung und Ausscheidung nach der Verabreichung. Um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erhalten, ist es in den meisten Fällen notwendig, ein Dosierungssystem zwecks Verabreichung mehrerer Einheitsdosen während einer Zeitdauer von 24 Stunden zu entwickeln. Die meisten Arzneimittel werden oral oder durch Injektion verabreicht, und mit keiner dieser Verabreichungsarten wird sichergestellt, daß die gewünschte Arzneimittelmenge im Blut um-

läuft.

Bei oraler Verabreichung von Arzneimitteln ist es schwierig, wenn nicht unmöglich, zu erreichen, daß eine konstante Arzneimittelmenge im Blut umläuft.

Dies trifft zu, selbst wenn das Arzneimittel in Übereinstimmung mit einem gut bestimmten Plan in periodischen Intervallen verabreicht wird. Ein Grund hierfür besteht darin, daß die Geschwindigkeit der Absorption von Arzneimitteln durch den Magen- und Darmtrakt durch den Inhalt des Traktes beeinflusst wird. Durch Verabreichung des Arzneimittels vor oder nach dem Essen, durch die Art und Menge der gegessenen Nahrungsmittel (beispielsweise Nahrungsmittel mit hohem oder niedrigem Fettgehalt) oder durch Verabreichung vor oder nach dem Abführen kann die Geschwindigkeit der Absorption der Arzneimittel in dem Dünndarm gesteuert werden, und die Zeit des Durchganges durch den Dünndarm ist ein anderer bestimmender Faktor. Dies wird wiederum durch das Ausmaß oder die Geschwindigkeit des peristaltischen Zusammenziehens beeinflusst, wodurch eine weitere Ungewißheit hinzugefügt wird. Weiterhin ist auch das Ausmaß oder die Geschwindigkeit des Blutumlaufs zu dem Dünndarm wichtig.

Das fast unvermeidbare Ergebnis oraler Verabreichung von Arzneimitteln durch den Magen- und Darmtrakt besteht darin, daß bei jeder Verabreichung des Arzneimittels der Spiegel des im Umlauf befindlichen Arzneimittels hochschnellt, wonach eine Abnahme der Konzentration in den Blutgefäßen und den Körperteilen folgt. Demgemäß zeigt eine Aufzeichnung der im Umlauf befindlichen Arzneimittelmenge bei Verabreichung mehrerer Tabletten während eines Tages eine Reihe von Spitzen, welche die toxische Schwelle überschreiten können, und von Tälern. Jedemal wenn der Arzneimittelspiegel im Blut unter einen kritischen Wert fällt, der notwendig ist, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erhalten, wird diese Wirkung nicht mehr erhalten. Noch unangenehmer ist es, daß bei antibakteriellen Arzneimitteln sich die die Krankheit erzeugenden Mikroorganismen schnell vermehren, wenn die Konzentration des im Umlauf befindlichen Arzneimittels unter einen kritischen Wert fällt. Es ist wahrscheinlich, daß die gegen Arzneimittel widerstandsfähigen Mutanten der Stämme, die zunehmend vorherrschend werden und eines der Hauptprobleme bei der Therapie von Infektionskrankheiten darstellen, genau während solcher Zeiten gebildet werden.

Ein Versuch zur Lösung dieses Problems ist das Aufkommen der sogenannten Langzeitfreigabe oder Langzeitkapsel in oraler Verabreichungsform. Hierdurch können in vielen Fällen in vitro und bei Tierversuchen oder klinischen Versuchen bei gesteuerter Ernährung und Aktivität zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden, jedoch besteht nur ein geringes oder gar kein Anzeichen dafür, daß diese Verabreichungsformen während einer längeren Zeitdauer unter den normalen Bedingungen, die bei dem ambulanten Patienten angetroffen werden, dahingehend wirksam sind, daß eine voraussagbare Arzneimittelmenge kontinuierlich im Umlauf ist.

Viele wirksame therapeutische Mittel werden durch mikrobielle Floren oder Magen- und Darmsekretionen zerstört oder werden in dem Magen- und Darmtrakt schlecht absorbiert.

Verabreichung von Arzneimitteln durch Injektion ist unbequem, schmerzvoll, und die Gefahr einer örtli-

chen Gewebereaktion und einer Infektion ist ernsthaft. Weiterhin besteht das typische Ergebnis einer Verabreichung durch Injektion in einem Hochschnellen der Arzneimittelkonzentration im Blut unmittelbar nach der Injektion, wonach sich eine Konzentrationsverringering und ein weiteres Hochschnellen der Konzentration bei nachfolgenden Injektionen ergibt.

Andere Dosierungsformen wie Rektalsuppositorien und Unterzungpastillen erzeugen ebenfalls ungleichmäßige Mengen des im Umlauf befindlichen therapeutischen Mittels. Diese Dosierungsformen erfordern gute Zusammenarbeit seitens des Patienten, werden vom Patienten nicht gern genommen und werden in dem größten Teil der Welt selten verwendet.

Sämtliche oben beschriebenen Verabreichungsformen bewirken einen impulsförmigen Eintritt des Arzneimittels, d. h. daß eine konzentrierte Dosis des Arzneimittels in Berührung mit einem Eintrittsorgan zu einer besonderen Zeiteinheit gebracht wird. Unzweifelhaft werden hierdurch Arzneimittelkonzentrationen erzeugt, die jenseits der Aufnahmekapazität der aktiven Zentren liegen (d. h., der Sättigungsgrad wird um viele Größenordnungen überschritten), wobei die Konzentrationen bis zur Verdünnung in Körperflüssigkeiten die Kapazität der Umwandlungs- und Ausscheidungsmechanismen überschreiten können. Das Ergebnis besteht darin, daß sich ein toxischer Arzneimittelspiegel während einer Zeitperiode aufbauen kann, woraus sich schädliche Wirkungen für besondere Gewebe oder Organe ergeben. Um ein Andauern der Wirkung zu erhalten, besteht die üblichen industrielle Annäherung darin, die anfängliche Dosis hoch zu machen oder die Arzneimittelstruktur zu ändern, um eine längere Umwandlungshalbwertzeit des Arzneimittels im Umlauf zu erhalten. Durch Erhöhen der anfänglichen Dosierung wird jedoch das Problem noch verschlimmert. Viele Derivate mit langen Halbwertzeiten haben einen niedrigeren therapeutischen Index als die Hauptverbindungen, und daher stellen diese Annäherungen oder Versuche keine Antwort auf das Problem dar.

Um die oben diskutierten Probleme zu vermeiden, ist beschrieben worden, systemisch wirksame Arzneimittel durch die Haut hindurch zu verabreichen. Percutane Verabreichung kann den Vorteil haben, daß kontinuierliche Verabreichung eines Arzneimittels zum Umlaufen während einer längeren Zeitdauer ermöglicht ist, um gleichmäßige Abgabemenge oder Abgabegeschwindigkeit und gleichmäßige Arzneimittelmenge im Blut zu erhalten. Beginn und Ende der Arzneimitteltherapie werden durch Anlegen und Abnehmen der Verabreichungsvorrichtung an die Haut bzw. von der Haut eingeleitet. Ungewißheiten der Verabreichung durch den Magen- und Darmtrakt und die Unbequemlichkeit der Verabreichung durch Injektionen sind beseitigt. Da niemals eine hohe Arzneimittelkonzentration in den Körper eintritt, sind die Probleme des impulsartigen oder stoßartigen Eintritts überwunden und die Umwandlungshalbwertzeit stellt keinen Faktor von Wichtigkeit dar.

Trotz dieser Vorteile der Verabreichung von systemisch wirksamen Arzneimitteln durch die Haut hindurch waren bekannte Vorrichtungen, die für diesen Zweck gestaltet wurden, entweder unpraktisch oder unwirksam und sie ermöglichten keine kontinuierliche Verabreichung und keine kontinuierliche Abgabemenge oder Abgabegeschwindigkeit. Diese Form der Verabreichung ist vom Arzt bisher noch nicht akzeptiert,

und die einzige bekannte Art, um kontinuierliche Abgabegeschwindigkeit oder Abgabemenge zu erhalten, bleibt das kontinuierliche intravenöse Eintropfen.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung einer Vorrichtung zur Verabreichung systemisch wirksamer Arzneimittel in Form eines Haftverbandes, bei der eine kontinuierliche Verabreichung geregelter Mengen von systemisch wirksamen Arzneimitteln durch die Haut hindurch ermöglicht ist.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch einen Haftverband mit einem Trägereil, mit einer Reservoirschicht zur Aufnahme von systemisch wirksamen Arzneimitteln und mit einer druckempfindlichen Klebemittelschicht, der dadurch gekennzeichnet ist, daß eine diskrete Reservoirschicht, die das Arzneimittel enthält und von einem die Freigabegeschwindigkeit des Arzneimittels steuernden und für dieses durchlässigen Material umgrenzt ist, zwischen dem Trägereil und der Klebemittelschicht angeordnet ist, und daß zwischen der Reservoirschicht und der Klebemittelschicht eine Membran angeordnet ist, durch welche das Arzneimittel diffundieren kann und über deren Dicke und Zusammensetzung die Freigabe des Arzneimittels gesteuert ist.

Gemäß einer besonderen Ausgestaltung der Erfindung ist der Haftverband mit einem Trägereil, mit einer Reservoirschicht zur Aufnahme von systemisch wirksamen Arzneimitteln und mit einer druckempfindlichen Klebemittelschicht dadurch gekennzeichnet, daß

1. eine diskrete Reservoirschicht zwischen dem Trägereil und der Klebemittelschicht angeordnet ist, wobei die Reservoirschicht aus einem Material besteht, in welchem das Arzneimittel verteilt ist und durch welches es diffundieren kann, und daß
2. zwischen der Reservoirschicht und der Klebemittelschicht eine Membran angeordnet ist, durch welche das Arzneimittel diffundieren kann und über deren Dicke und Zusammensetzung die Freigabe des Arzneimittels gesteuert ist.

Aus der DE-OS 2006696 ist ein Haftverband aus einem Trägereil und einem Klebeteil bekannt, der in dem Klebeteil einen Hohlraum aufweist, welcher eine empfängnisverhütende Substanz enthält, die nach Diffusion durch die Haut eine Systemwirkung ausüben kann. Die empfängnisverhütende Substanz kann auch unmittelbar in dem Klebstoffteil des Haftverbandes eingearbeitet sein.

Demgegenüber unterscheidet sich der Haftverband gemäß der Erfindung insbesondere dadurch, daß (1) die Einlagerung des Arzneimittels in einer diskreten Schicht, also nicht im Klebstoff und nicht freiliegend, erfolgt, und (2) eine die Diffusion regelnde zusätzliche Membran angeordnet ist.

Die Geschwindigkeit, mit welcher das Arzneimittel durch die Membran geht, ist vergleichsweise niedrig gegenüber der Durchlässigkeit der Haut für das Arzneimittel, so daß die Membran die Geschwindigkeit kontrolliert, mit welcher das Arzneimittel dem Kreislaufsystem verabreicht wird.

Aus der US-PS 3 279 996 sind Implantate zur Abgabe eines Arzneimittels in den Geweben eines lebenden Organismus beschrieben. Für ein solches Implantat kann ein Arzneimittel in einer aus Silikonkautschuk hergestellten Kapsel eingeschlossen werden, wobei die früher bei der Verwendung anderer Träger auftretende Fremdkörperreaktion vermieden wird.

Bei dem Implantat gemäß der US-PS 3279 996 erfolgt eine Regelung der Arzneimittelmenge, welche die Oberfläche des Implantats erreicht, entweder durch eine Siliconkautschukschwammschicht mit Dochtwirkung oder durch eine Schicht aus Kunststoffmaterial, welche die effektive Übertragungsfläche, also jene Fläche des Implantats, durch welche Diffusion und Absorption stattfinden, begrenzen soll.

Die Anwendung des Haftverbandes gemäß der Erfindung kann durch den Patienten selbst erfolgen, wobei eine Tätigkeit nur für die Einleitung und die Beendigung der Verabreichung des systemisch wirksamen Arzneimittels erforderlich ist.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Zeichnung näher erläutert.

Die Zeichnung ist eine Querschnittsansicht eines Haftverbandes gemäß der Erfindung.

Mit 10 ist allgemein der Haftverband bezeichnet, der ein Trägerteil 11 und eine Klebeschicht 14 aufweist.

Im Inneren des Haftverbandes befindet sich eine Reservoirschicht 12, die ein systemisch wirksames Arzneimittel 15 enthält und von einem die Freigabegeschwindigkeit des Arzneimittels steuernden und für dieses durchlässigen Materials umgrenzt ist bzw. bei dem wenigstens die sich mit der Klebemittelschicht 14 in Berührung befindende Wand 13 des Reservoirs 12 für den Durchgang des Arzneimittels durchlässig ist. Zwischen dem Reservoir 12 und der Klebemittelschicht 14 ist eine Membran 16 angeordnet, durch welche das Arzneimittel diffundieren kann und über deren Dicke und Zusammensetzung die Freigabe des Arzneimittels gesteuert wird.

Um den Verband 10 gemäß der Erfindung zu benutzen, wird er auf die Haut des Patienten angelegt. Die Klebemittelschicht 14 soll sich in fester Berührung mit der Haut befinden, so daß ein dichter Abschluß mit dieser gebildet wird. Das in dem Reservoir 12 befindliche Arzneimittel wandert, und zwar unabhängig davon, ob es in fester Form oder in Lösung vorhanden ist, durch die Wand der Reservoirschicht 12 hindurch und in die Klebemittelschicht 14 hinein, beispielsweise durch Diffusion. Es wäre zu erwarten gewesen, daß das Wandern des Arzneimittels aufhört, wenn eine genügende Menge Arzneimittel die äußere Fläche der Reservoirschicht 12 erreicht hat, um ein Gleichgewicht zu erzeugen, oder wenn die Klebemittelschicht 14 mit dem Arzneimittel gesättigt worden ist. Wenn jedoch die Klebemittelschicht 14 sich mit der Haut des Patienten in Berührung befindet, wandern Arzneimittelmoleküle, die von der Außenfläche der Reservoirschicht 12 kontinuierlich entfernt werden, durch die Klebemittelschicht 14 zu deren äußerer Fläche und werden von der Haut absorbiert.

Absorbierte Arzneimittelmoleküle gelangen durch die Haut und treten durch das Kapillarnetzwerk in den Kreislauf ein. Während der Verband an irgendeinen Bereich der Haut des Patienten angelegt werden kann, sind der untere Rücken und das Gesäß bevorzugte Bereiche. In ähnlicher Weise kann der Verband an die Schleimhaut des Mundes angelegt werden, beispielsweise an die Gaumenschleimhaut oder Backenschleimhaut, um Absorption des Arzneimittels durch die orale Schleimhaut zu erhalten. Obwohl es grundsätzlich wichtig ist, eine flüssigkeitsdichte Klebdichtung zwischen der Haut und dem Verband zu erhalten, ist diese im Mund kritisch. Ohne eine solche Abdichtung wird durch Befeuchtung der oralen Schleimhaut durch Speichel das Arzneimittel zu dem Magen- und

Darmtrakt überführt, statt durch die orale Schleimhaut hindurch in den Kreislauf.

Die Bezeichnung »Reservoir«, wie sie hier verwendet wird, um den das Arzneimittel enthaltenden Teil der Haftverbände gemäß der Erfindung zu bezeichnen, umfaßt alle Ausführungen, die in der Lage sind, die beabsichtigte Funktion auszuüben, wobei sowohl diskrete Mikrokapseln als auch verschiedene Reservoirzellen oder Reservoirschichten umfaßt sind. Ebenso umfaßt die vorgenannte Bezeichnung mit Wänden versehene Behälter, die eine oder mehrere innere, ein Arzneimittel enthaltende Kammern aufweisen, sowie Materialien, in denen ein systemisch wirksames Arzneimittel verteilt ist und durch welches es diffundieren kann.

Der Ausdruck »systemisch wirksames Arzneimittel« bezeichnet eine Substanz oder eine Zusammensetzung, die ein pharmakologisches Ansprechen an einer von der Aufbringungsstelle des Verbandes entfernten Seite gibt. Die Menge des notwendigen Arzneimittels, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen, hängt natürlich von dem besondern verwendeten Arzneimittel ab. Geeignete Arzneimittel sind z. B. antimikrobielle Mittel, wie Penicillin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Chloramphenicol (Chloromycetin) und Sulfonamide; Sedative und Hypnotica, wie Pentobarbitalnatrium, Phenobarbital, Secobarbitalnatrium, Codein, α -Bromisovalerylharnstoff, Carbromal und Natriumphenobarbital; psychische Stärkungsmittel (Energizers), wie 3-(2-Aminopropyl)-indolacetat und 3-(2-Aminobutyl)-indolacetat; Beruhigungsmittel (Tranquilizers), wie Reserpin, Chlorpromazinhydrochlorid und Thiopropazathydrochlorid; Hormone, wie Adrenocorticosteroide, z. B. 6 α -Methylprednisolon, Cortison, Cortisol und Triamcinolon; Androgensteroide, z. B. Methyltestosteron und Fluoxymesteron; Estrogensteroide, z. B. Estron, 17 β -Estradiol und Äthinylestradiol; Progestationalsteroide, z. B. 17 α -Hydroxyprogesteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, 19-Norprogesteron, und Norethindron; und Thyroxin; Antipyretica, wie Acetylsalicylsäure, Salicylamid und Natriumsalicylat; Antispasmodica, wie Atropin, Methscopolaminbromid, Methscopolaminbromid mit Phenobarbital; Antimalariamittel, wie 4-Aminochinoline, 8-Aminochinoline und Pyrimethamin; und Ernährungsmittel, wie Vitamine, essentielle Aminosäuren und essentielle Fette.

Arzneimittel, welche allein nicht durch die Haut oder die Mundschleimhaut hindurchgehen, können in einem adsorbierbaren pharmakologisch annehmbaren Lösungsmittel gelöst werden, um einen Durchgang durch die äußere Körperschicht zu erzielen. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Alkohole mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Hexanol, Cyclohexanol, Benzylalkohol, 1,2-Butandiol, Glycerin und Amylalkohol; Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie n-Hexan, Cyclohexan und Äthylbenzol, Aldehyde und Ketone mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Heptylaldehyd, Cyclohexanon und Benzaldehyd; Ester mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie Amylacetat und Benzylpropionat; ätherische Öle, wie Eucalyptusöl, Rautenöl, Kreuzkümmelöl, Limonen, Thymol und 1-Pinen; halogenierte Kohlenwasserstoffe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie n-Hexylchlorid, n-Hexylbromid und Cyclohexylchlorid oder Mischungen von irgendwelchen der vorgenannten Lösungsmittel. Auch können mit Arzneimitteln, die nicht durch die

Haut oder die Mundschleimhaut hindurchgehen, einfache pharmakologisch annehmbare Derivate der Arzneimittel, wie Äther, Ester, Amide oder Acetale, mit der gewünschten Absorptionseigenschaft hergestellt und bei der praktischen Ausführung der Erfindung verwendet werden. Die Derivate sollen natürlich so beschaffen sein, daß sie im Körper durch die Wirkung von durch Körperenzyme unterstützte Umwandlungen, pH-Werte usw. in die wirksamen Arzneimittel überführt werden können.

Gewöhnlich ist die Geschwindigkeit des Durchgangs des Arzneimittels durch die Reservoirwand von der Löslichkeit des darin befindlichen Arzneimittels oder der darin befindlichen Arzneimittellösung sowie von der Dicke der Wand des Reservoirs abhängig. Dies bedeutet, daß die Auswahl der geeigneten Materialien zum Herstellen der Reservoirwand von dem besonderen Arzneimittel abhängig ist, welches in dem Verband verwendet werden soll. Durch Ändern der Zusammensetzung und der Dicke der Reservoirwand können die Dosierungsgeschwindigkeit oder das Dosierungsausmaß je Verbandfläche gesteuert werden, da die Reservoirwand als Membran wirkt, um das Fließen oder die Diffusion des Arzneimittels aus dem Reservoir zu der Klebemittelschicht zu bemessen. Auf diese Weise können mit Verbänden gleichen Flächenbereichs verschiedene Dosierungen eines Arzneimittels geschaffen werden, indem die Eigenschaften der Reservoirwand geändert werden. Während es lediglich notwendig ist, daß die sich mit der druckempfindlichen Klebemittelschicht in Berührung befindende Wand des Reservoirs für das Arzneimittel durchlässig ist, werden aus Zweckmäßigkeitsgründen alle Wände des Reservoirs gewöhnlich aus dem gleichen Material gebildet. Dies trifft im Fall von Reservoirs in Form von Mikrokapseln immer zu.

Als Materialien für die Reservoirs sind solche geeignet, die in der Lage sind, Folienwände oder Matrizes zu bilden, durch welche das Arzneimittel durch Diffusion hindurchtreten kann. Textilstoffe, Fasermassen u. dgl., die lediglich Arzneimittellösungen in großem Ausmaß und unkontrollierbar absorbieren und freigeben, sind nicht geeignet, da eine vorhersagbare Freigabe von Arzneimitteln nicht erhalten werden kann.

Eine bevorzugte Klasse von Materialien zur Bildung von Arzneimittelreservoirs sind die Organopolysiloxan-Kautschuke, die üblicherweise als Silicon-Kautschuke bezeichnet werden. Geeignete Silicon-Kautschuke sind die üblichen wärmehärtbaren Silicon-Kautschuke und die bei Raumtemperatur vulkanisierbaren Silicon-Kautschuke.

Übliche Silicon-Kautschuke, die durch Wirkung von Wärme in den Kautschukzustand umgewandelt werden, sind vorwiegend lineare Organopolysiloxane mit einem mittleren Substitutionsgrad von etwa zwei organischen Gruppen, die unmittelbar an Si je Siliciumatom gebunden sind. Vorzugsweise sind die organischen Gruppen einwertige Kohlenwasserstoffreste, wie Alkyl, Aryl, Alkenyl, Alkaryl und Aralkyl, und von diesen werden die Methyl-, Phenyl- und Vinylreste am meisten bevorzugt.

Eine Änderung der organischen Gruppen in dem Silicon-Kautschuk kann dazu verwendet werden, die Löslichkeit des Arzneimittels in dem Polymerisat zu ändern, so daß die Geschwindigkeit des Wanderns des Arzneimittels durch das Polymerisat gesteuert werden kann. Außerdem können Arzneimittel, die in einem

Silicon-Kautschuk unlöslich sind, in einem anderen Polymerisat lösbar sein. Eine besonders bevorzugte Klasse von Siliconpolymerisaten sind die reinen Dimethylpolysiloxane.

Bei Raumtemperatur vulkanisierbare Silicon-Kautschuke sind ebenfalls im Handel verfügbar und sind in der Technik bekannt. Allgemein verwenden sie die gleichen Siliconpolymerisate, wie sie oben diskutiert sind, obwohl die Polymerisate oftmals eine größere Menge von an Silicon gebundene Hydroxygruppen enthalten. Diese Art von Silicon-Kautschuk härtet bei Raumtemperatur bei Vorhandensein eines geeigneten Katalysators, beispielsweise Zinn(II)-2-äthylhexoat.

Hinsichtlich der Herstellung der Silicon-Kautschuke wird verwiesen auf die US-Patentschriften 2541 137, 2723 966, 2863 846, 2890 188, 1 927 907, 3 002 951 und 3 035 016.

Eine andere Klasse von Materialien, die für die Reservoirs geeignet sind, sind die hydrophilen Polymerisate von Monoestern von Olefinsäuren, beispielsweise Acrylsäure und Methacrylsäure. Polymerisate dieser Klasse umfassen Polyhydroxyethylacrylat und Polyhydroxyethylmethacrylat. Diese Polymerisate sind im Handel verfügbar und ihre Herstellung ist in den US-Patentschriften 2 976 576 und 3 220 960 sowie in der Belgischen Patentschrift 701 813 beschrieben. Wenn diese hydrophilen Polymerisate verwendet werden, ist das Arzneimittel gewöhnlich in einem Lösungsmittel wie einem niedrigen Alkohol aufgelöst, um den Durchtritt des Arzneimittels durch das Polymerisat zu unterstützen.

Andere Materialien, die zur Bildung des Reservoirs gemäß der Erfindung verwendet werden können, sind z. B. Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, plastifiziertes Polyvinylchlorid, plastifiziertes Polyamid, Leim, modifizierter Leim, Gelatine und Wachse wie Polyäthylenwachs, oxydiertes Polyäthylenwachs oder hydriertes Rizinusöl usw.

Es können irgendwelche Einkapselungstechniken, die in der Technik bekannt sind, verwendet werden, um die Mikrokapseln herzustellen, die gemäß der Erfindung verwendet werden sollen. Es kann ein Arzneimittel oder eine Arzneimittellösung dem Einkapselungsmaterial in flüssiger Form zugegeben und durch Mischen in diesem gleichmäßig verteilt werden. Es kann auch festes Einkapselungsmaterial mit dem Arzneimittel imprägniert werden durch Eintauchen in ein Arzneimittelbad, um zu bewirken, daß das Arzneimittel in das Material diffundiert. Daraufaufgehend kann das feste Material durch Schleifen auf feine Mikrokapseln reduziert werden, von denen jede Arzneimittel enthält, welches mit dem Einkapselungsmaterial überzogen und in diesem verteilt ist. Statt dessen können feine Arzneimittelpartikel oder Arzneimittellösungen mit einem Überzug eingekapselt werden. Eine geeignete Technik umfaßt das Suspendieren von trockenen Partikeln des Arzneimittels in einem Luftstrom und das Inberührungbringen des Stromes mit einem das Einkapselungsmaterial enthaltenden, Strom, um die Arzneimittelpartikel zu überziehen. Üblicherweise haben die Mikrokapseln eine durchschnittliche Partikelgröße von 1 bis 1000 µm, obwohl dies für die Erfindung nicht kritisch ist.

Zur Herstellung der Reservoirschicht kann das Reservoir dadurch gebildet werden, daß es zu der Gestalt eines hohlen Behälters geformt wird, in welchem das Arzneimittel eingeschlossen ist. Statt dessen kann das Reservoir in Form einer Umhüllung vorhanden sein,

die aus Bahnen aus polymerem Material gebildet ist, welches für den Durchtritt des Arzneimittels durchlässig ist und das Arzneimittel einschließt. Die Wände des Reservoirs können irgendeine zweckmäßige Dicke haben, und üblicherweise haben sie eine Dicke von 0,01 bis 7 mm. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann das Reservoir ein Material umfassen, in welchem das Arzneimittel gleichmäßig verteilt ist. Dies kann dadurch erreicht werden, daß das Arzneimittel dem Material in flüssiger Form zugegeben wird, und daß darauffolgend dieses in den festen Zustand gebracht wird durch Härten oder Kühlen, oder dadurch, daß festes Material in das Arzneimittel eingetaucht wird, um eine Diffusion des Arzneimittels in das Material hervorzurufen. Auf diese Weise ist das Reservoir des Haftverbandes gemäß der Erfindung ein hohler Arzneimittelbehälter oder ein festes Material oder ein im Gelzustand befindliches Material. Das Arzneimittel wird durch die Reservoirwand hindurch an die Klebemittelschicht abgegeben, wobei die Abgabegeschwindigkeit durch die Zusammensetzung und die Dicke der Reservoirwand gesteuert wird.

Eine Fläche des Arzneimittelreservoirs ist mit einem Unterlagenteil versehen. Der Zweck des Unterlagenteils besteht darin, zu verhindern, daß Arzneimittel durch die von der Klebemittelschicht abgewandte Fläche des Reservoirs hindurchtritt. Ein zusätzlicher Zweck des Unterlagenteils besteht darin, eine Absützung für den Haftverband zu schaffen, wo es notwendig ist. Wenn die äußere Fläche des Reservoirs für das Arzneimittel undurchlässig ist und fest genug ist, ist kein Unterlagenteil erforderlich. Die andere Fläche des Reservoirs trägt einen Überzug aus einem druckempfindlichen Klebmittel.

Der Durchtritt des Arzneimittels von dem Reservoir zu dem Klebmittel wird erfindungsgemäß noch dadurch gesteuert, daß dazwischen eine besondere Membran angeordnet wird. Die Membran ist, wie die Wände des Reservoirs, üblicherweise aus einem Material gebildet, in welchem das Arzneimittel löslich ist und durch welches das Arzneimittel diffundieren kann. Irgendeines der zuvor für die Verwendung bei der Herstellung der Wände des Reservoirs genannten Materialien kann für die Membran verwendet werden. Die Membran hat andersartige Eigenschaften als die Reservoirwand. Die Verwendung zweier membranartiger Körper, d. h. der Reservoirwand und der zwischengeschalteten Membran, ermöglicht eine genaue Steuerung der Freigabe des Arzneimittels, da die Dicke und Zusammensetzung beider Membranen geändert werden können, so daß ein weiter Bereich von Dosierungswerten je gegebene Oberfläche des Haftverbandes geschaffen ist.

Träger für Haftverbände gemäß der Erfindung können biegsam oder nicht biegsam sein. Geeignete Materialien sind z. B. Zellglas, Celluloseacetat, Äthylcellulose, weichgemachte Vinylacetat-Vinylchloridcopolymeren, Polyäthylenterephthalat, Polyamid, Polyäthylen, Polyvinylidenchlorid, beschichtete, biegsame Faserunterlagen, wie Papier und Gewebe und Aluminiumfolie.

Irgendwelche der bekannten dermatologisch annehmbaren, druckempfindlichen Klebmittel, welche eine Arzneimittelwanderung erlauben, können bei der praktischen Ausführung der Erfindung zur Anwendung gelangen. Beispiele von Klebstoffen sind Acrylharze, wie Polymere von Estern von Acrylsäure mit Alkoholen, wie n-Butanol, n-Pentanol, Isopentanol,

2-Methylbutanol, 1-Methylbutanol, 1-Methylpentanol, 2-Methylpentanol, 3-Methylpentanol, 2-Äthylbutanol, Isooctanol, n-Decanol oder n-Dodecanol, allein oder copolymerisiert mit äthylenisch ungesättigten Monomeren, wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid, Methacrylamid, N-Alkoxymethylacrylamide, N-Alkoxymethylmethacrylamide, N-tert.-Butylacrylamid, Itaconsäure, Vinylacetat, N-verzweigt.-Alkyl-Maleinsäureamide, wobei die Alkylgruppe 10 bis 24 Kohlenstoffatome hat, Glykoldiacrylate oder Mischungen von diesen; elastomere Siliconpolymere; Polyurethanelastomere; kautschukartige Polymere, wie Polyisobutylen, Polyisopren und Polybutadien; Vinylpolymere, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und Polyvinylacetat; Cellulose-derivate, wie Äthylcellulose, Methylcellulose und Carboxymethylcellulose; natürliche Gummis, wie Guar, Acacia, Pektine usw. Zur Verwendung in Verbindung mit der Mundschleimhaut ergeben kautschukartige Polymere, wie Polyisobutylen, mit oder ohne Gummimodifizierungsmittel gute Ergebnisse, ebenso wie dies bei Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivaten und anderen der Fall ist. Die Klebstoffe können mit Klebriigmachern und Stabilisatoren, wie dies in der Technik bekannt ist, versetzt werden.

Die notwendige Fläche des Verbandes hängt von der Wirksamkeit des Arzneimittels und der Geschwindigkeit der Absorption durch die Haut ab. Üblicherweise hat die Klebfläche des Verbandes eine Größe von 0,5 bis 400 cm², obwohl kleinere oder größere Verbände verwendet werden können.

Es ist zu bemerken, daß beim Einschließen des Arzneimittels in einem Reservoir aus einem Material wie Silicon-Kautschuk das Arzneimittel unmittelbar beginnt, in das Einkapselungsmaterial und durch dieses hindurch zu wandern. Beim Mischen der Mikrokapseln mit dem Klebmittel oder beim Überziehen der Reservoirschicht mit Klebmittel tritt das durch die Wände der Mikrokapseln oder der Reservoirschicht hindurchtretende Arzneimittel in das Klebmittel ein und sättigt ggf. das Klebmittel mit dem Arzneimittel. Um Durchtritt des Arzneimittels durch die freiliegende Fläche des Klebmittels vor der Benutzung zu verhindern, ist die Klebmittelfläche des Verbandes allgemein mit einer Schutzfolie wie Wachspapier, vor der Benutzung überzogen. Statt dessen kann die freiliegende Hinterfläche des Unterlagenteils mit einer schwach haftenden Schicht überzogen werden und der Verband kann um sich selbst gerollt werden.

Als weitere Alternative kann bei der Ausführungsform der Erfindung, bei der eine getrennte Reservoirschicht verwendet wird, um den Durchtritt des Arzneimittels in die Klebmittelschicht vor der Verwendung zu verhindern, das Klebmittel getrennt von dem Reservoir und der Unterlage zugeführt werden, wobei die Vorrichtung an der Stelle der Benutzung zusammengefügt wird. Beispielsweise können beide Flächen des in Bahnform vorliegenden Klebmittels mit einer Freigabefolie geschützt werden, und die Wand des Reservoirs kann in ähnlicher Weise geschützt werden. An der Stelle der Benutzung können die Freigabefolien von dem Reservoir und einer Fläche des Klebmittels abgenommen werden und die Klebmittelbahn kann an die Reservoirwand angelegt werden, um das Zusammenfügen des Verbandes zu vervollständigen. Die verbleibende Freigabefolie wird dann von dem Klebmittel abgenommen und der Verband wird dann

11

an den Patienten angelegt.

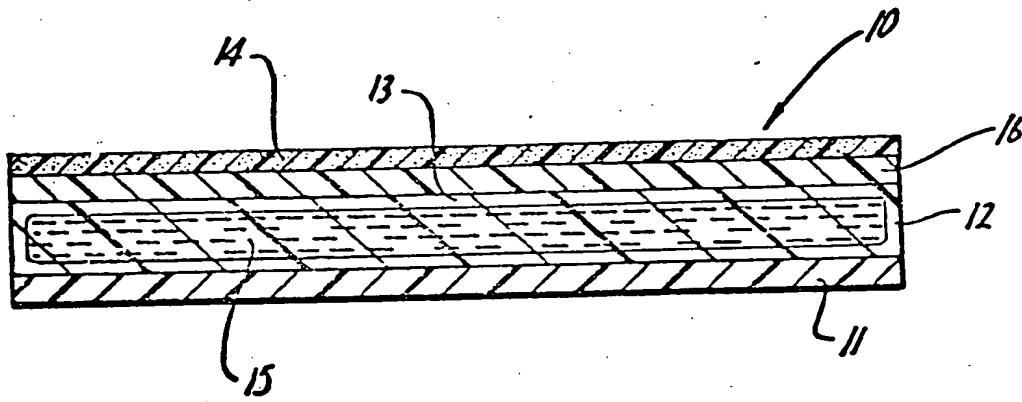
Auf diese Weise liefert die Erfindung eine leicht zu gebrauchende Vorrichtung zur Verabreichung von systemisch aktiven Arzneimitteln durch die Haut und die Mundschleimhaut. Es werden Unsicherheiten der Verabfolgung durch den Magen-Darm-Trakt vermieden, und es kann ein konstanter Arzneimittelspiegler im Kreislauf erzielt werden. Die Behandlung wird

12

durch Aufbringen des Verbandes oder der Bandage auf die Haut oder die Mundschleimhaut begonnen und durch deren Entfernung davon beendet. Der Verband kann die vollständigen Dosierungserfordernisse für eine besondere Zeitdauer, z. B. 24 Stunden, enthalten und verabreichen. Eine Tätigkeit des Patienten ist nur zum Anlegen und Entfernen des Verbandes erforderlich, so daß Unsicherheiten ausgeschaltet werden.

Hierzu 1 Blatt Zeichnungen

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)